KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS EINER PREDNISONTHERAPIE AUF DEN VERLAUF AKUTER UND CHRONISCHER LEBERENTZÜNDUNGEN

vorgelegt von

Siegmund Schielke

1972

Dekan: Professor Dr. K.H. Bäßler
Referent: Professor Dr. Dr. K.-H. Meyer zum Büschenfelde
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung: 9.11.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz/Heidesheim
Ruf 06132/5711

Inhaltsverzeichnis

1.	Allgemeines	1
2.	Krankengut und Methode	5
2.1.	Auswahl des Krankengutes	5
2.2.	Statistische Methoden	8
3.	Ergebnisse	13
3.1.	Akute Hepatitis	13
3.2.	Chronisch aktive Hepatitis	21
4.	Diskussion	27
4.1.	zur Auswahl des Krankengutes	27
4.2.	Diskussion der erhobenen Befunde	29
4.2.1.	Akute Hepatitis	29
4.2.2.	Chronische Hepatitis	33
4.3.	Zur Differenzierung der Verlaufsformen anhand der Erstbefundung	37
5.	Zusammenfassung	43
6.	Literatur	44

Inhaltsverzeichnis

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS EINER PREDNISON-THERAPIE AUF DEN VERLAUF AKUTER UND CHRONISCHER LEBERENT-ZÜNDUNGEN

(Eine retrospektive Studie)

1. Allgemeines

Die Hepatitis epidemica und die Serumhepatitis sind in der Regel gutartig verlaufende Virusinfektionskrankheiten, die in 80 bis 90% ohne besondere therapeutische Maßnahmen ausheilen. Während die biochemischen Befunde im allgemeinen innerhalb von 6 bis 12 Wochen zur Norm zurückkehren, ist ein histologischer Befund, der auf eine durchgemachte Hepatitis rückschließen läßt, häufig bis zu einem Jahr und länger nachweisbar. Ungeklärt ist bis heute die Bedeutung der akuten Virushepatitis für die Entstehung chronisch fortschreitender Lebererkrankungen (Schmid [48]; Shulmann [50]). Dies gilt insbesondere für Verläufe, die nicht in der üblichen Zeit von 6 bis 12 Wochen biochemisch zu Normwerten zurückkehren, bzw. sich im Beginn durch einen sehr starken zellzerstörenden Prozeß zu erkennen geben. Der Nachweis des Australia-Antigens hat diese Zusammenhänge keineswegs weiter aufdecken können. Dies zeigt eine Übersicht von Shulmann [50], in der eine sehr divergierende Häufigkeit bei chronischen Lebererkrankungen deutlich wird. Eine Viruspersistenz in der Pathogenese der chronischen Hepatitis - durch den Nachweis des

Australia-Antigens von vielen Untersuchern angenommen - gewinnt im Rahmen der hier zu diskutierenden Problematik deshalb an Bedeutung, weil eine immunosuppressive Behandlung mit Cortison, bzw. Antimetaboliten bei diesen Patienten auf jeden Fall vermieden werden müßte. Aus diesem Grunde erscheint es sinnvoll, die Frage einer therapeutischen Beeinflussung der akuten und chronischen Hepatitis anhand einer retrospektiven Studie erneut zu diskutieren.

Evans und Mitarbeiter [12] berichten erstmals 1953 ausführlich über Erfahrungen mit Cortison in der Behandlung der akuten Virushepatitis. Das Schrifttum über diese Form der Hepatitis-Therapie ist in der Folgezeit beträchtlich angewachsen. Die Behandlungsergebnisse sind jedoch sehr unterschiedlich, wenn man biochemische und histologische Kriterien berücksichtigt. So beschreiben Beickert [2],Colbert [7], Ducci [11], Rifkin [45] und Siede [51] unter Corticoiden vor allem ein rascheres Abfallen des Serumbilirubins und der Serumtransaminasen, während in Untersuchungen von Kühn [30], Lindner [32], Naglo [40], Sborov [47] und Wildhirt [56] entweder keine statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden oder von ungünstigeren Ergebnissen berichtet wird. Alle Autoren sind sich darin einig, daß immer eine Besserung der Inappetenz und des Wohlbefindens zu bemerken ist.

Erst eine kontrollierte Studie von Haemmerli et al. [18] wurde zum Ausgangspunkt für eine kritischere Beurteilung und Anwendung von Steroiden bei akuter Hepatitis. Diese Studie zeigt, daß die Steroid-Medikation gegenüber einer Placebo-Behandlung keine signifikanten Vorurteile bringt und sich die 10% Spätfolgen nicht mit Cortison verhindern lassen. Die Letalität der Therapiekomplikationen ist mit 2,4% größer als jene der Krankheit selbst (0,7%) (Blum et al. [4]). Die Autoren bestätigen auch die von Beyreder [3], Evans [12], Huber [20] und Möller [39] beschriebene erhöhte Rezidivrate nach Steroidbehandlung. Ein Übergang in eine chronische Leberentzündung und ein Fortschreiten bis zur Leberzirrhose als Folge einer akuten Hepatitis kann mit Corticosteroiden nicht verhindert werden (Evans [12], Haemmerli [17], Zollikofer [58].

Noch problematischer ist die Corticosteroid-Therapie bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen. Hierzu liegen noch, abgesehen von der Copenhagen Study (Leberzirrhosen [21,55], sowie zweier 1971 veröffentlichter kontrollierter Studien von Cook et al. [9] und Soloway et al. [54] (chronisch aktive Hepatitis), keine verwertbaren Untersuchungen vor. Eine Analyse der Ergebnisse von Cook et al. [9] und Soloway et al. [54] läßt Zweifel an der Wahl adäquater Auswahlkriterien aufkommen, zumal die Mortalität in der unbehandelten Gruppe für eine chronisch aktive Hepatitis ungewöhnlich hoch ist und die Vermutung naheliegt, daß ohne laparoskopische Diagnostik

die chronisch aktive Hepatitis im Stadium der Leberzirrhose nicht erkannt wurde. Die Copenhagen Study [21,55], die lediglich bei einer bestimmten Gruppe (Leberzirrhosen bei Frauen ohne Aszites und ohne portale Hypertension) einen günstigen Cortisoneffekt deutlich macht, fordert allerdings unabhängig von den schwer interpretierbaren Befunden von Cook et al.[9] und Soloway et al. [54] zu einer kontrollierten Cortison-Studie bei chronisch aktiver Hepatitis auf.

Da die Frage einer immunosuppressiven Therapie als Kombinationsbehandlung (Antimetabolite + Corticoide), bzw. als Monotherapie beider genannter Substanzen heute im Mittelpunkt der Diskussion steht, sollen die eigenen Untersuchungen in Form einer retrospektiven Studie unter Berücksichtigung strenger Auswahlkriterien die Voraussetzungen für eine kontrollierte Studie schaffen. Da das Konzept einer Autoimmungenese der chronisch aktiven Hepatitis die Forderung einer immunosuppressiven Langzeittherapie unterstützt und eine Cortisonbehandlung als Langzeittherapie erfahrungsgemäß mit einer hohen Nebenwirkungsquote belastet ist, scheint eine Bilanz der bisherigen eigenen Erfahrungen mit einer Steroidmonotherapie unter den genannten Bedingungen sinnvoll.

2. Krankengut und Methode

2.1. Auswahl des Krankengutes

Von 1963 bis einschließlich 1969 sind 559 Patienten mit einer akuten oder einer chronischen Leberentzündung in die II. Medizinische Klinik der Universitätskliniken Mainz aufgenommen worden. Für die Diagnostik der akuten Hepatitis sind die üblichen anamnestischen, klinischen und biochemischen Befunde zugrunde gelegt worden. Für die chronische Hepatitis wird zusätzlich ein histologischer Befund im Sinne einer chronisch aggressiven Hepatitis gemäß den Kriterien der EASL (de Groote et al. [15]) gefordert. Im einzelnen ist das Krankengut in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, sind die Fälle nicht ausgewertet worden, die sich zur Begutachtung oder Klärung der Diagnose nur wenige Tage in der Klinik aufgehalten haben. Ferner werden in unserer statistischen Untersuchung diejenigen Patienten nicht berücksichtigt, die neben einer Leberentzündung noch an einem weiteren Leiden, z.B. einem Diabetes mellitus oder einer Tuberkulose erkrankt gewesen sind. Diese Patienten konnten nicht ohne weiteres mit Glucocorticoiden behandelt werden. Außerdem ist die Dauer der stationären Behandlung im allgemeinen schon durch die im Vordergrund stehende Grundkrankheit bestimmt worden.

Tab. 1 Aufteilung der 271 erfaßten Fälle

	Prednison-gruppe	Vergleichs-gruppe	Zusammen
Akute Hepatitis	43	133	176
Chronisch akt. Hepatitis	26	69	95
Zusammen	69	202	271

Tab. 2 Hinsichtlich der Fragestellung nicht auswertbare Fälle

	Akute Hepatitis	Chron. akt. Hepatitis
Gutachten	27	73
Gleichzeitig Diabetes mell.	8	63
Gleichzeitig Tbc	-	22
Komatös eingeliefert und verstorben	2	6
Auswärtig vorbehandelt	6	52
Später mit Prednis.-Therapie begonnen	11	6
Andere Therapie	-	12
Zusammen	54	234

Es werden nur die Patienten berücksichtigt, die unbehandelt erstmalig wegen ihrer Lebererkrankung in die II. Medizinische Klinik aufgenommen worden sind. Patienten, die bei bekannter akuter oder chronischer Leberentzündung bereits in einem auswärtigen Krankenhaus vorbehandelt worden sind, werden nicht in diese Studie aufgenommen. Bei diesen Fällen konnte nicht immer geklärt werden, welche Therapie vorausgegangen war. Patienten, die weniger als 14 Tage lang mit Prednison behandelt worden sind, werden ebenfalls nicht berücksichtigt. Außerdem werden die Fälle eliminiert, bei denen mit der Cortisontherapie erst am 17. Tag des stationären Aufenthaltes oder später begonnen worden ist. Hier könnte ein verzögerter und eventuell schwererer Krankheitsverlauf der Grund für die Therapie gewesen sein. Dadurch wäre für die Prednisongruppe eine ungünstigere Patientenauswahl getroffen worden. Durch diese strengen Auswahlkriterien bedingte Verkleinerung des Patientengutes muß hingenommen werden, um möglichst gleiche Bedingungen für statistisch vergleichbare Gruppen zu haben.

Auswertbar bleiben noch insgesamt 271 Patienten, von denen 176 (= 65%) eine akute und 95 (= 35%) eine chronisch aktive Hepatitis aufweisen. Über die Anzahl der Patienten in der Prednisongruppe und der prednisonfreien Vergleichsgruppe informiert die Tabelle 1.

Die Verteilung der Fälle auf diese beiden Gruppen ist weitgehend zufällig, denn es hängt vom Aufnahmejahr ab, ob der Patient eine Therapie mit Nebennierenrindensteroiden erhält (Abb.1 und 2). Von den akuten Hepatitiden wird bis 1966 ungefähr die gleiche Anzahl von Fällen mit oder ohne Prednison behandelt. Der Prednisongipfel liegt im Jahr 1965 (14 Patienten). Bis 1966 einschließlich werden 37 Fälle von insgesamt 43 akuten Hepatitiden der Steroidgruppe mit Prednison behandelt. Ab 1967 ist nur noch mit Bettruhe und Diät behandelt worden. Nur in einzelnen Fällen werden außerdem noch Vitaminpräparate und Aminosäuregemische gegeben, denen man allerdings nur einen Placebo-Effekt zuschreiben kann [36]. Die 6 Fälle, die in den Jahren 1967/68/69 trotzdem mit Prednison behandelt werden, stellen keine schwereren Krankheitsverläufe dar.

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht werden ab 1967 keine Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis mehr mit Prednison als Monotherapie behandelt.

2.2. Statistische Methoden

Zum Vergleich der Prednisongruppe mit den nicht mit Corticosteroiden behandelten Patienten ist grundsätzlich zu bemerken, daß es sich hierbei nicht um einen kontrollierten Arzneimittelversuch im engeren Sinn handelt. Die retro-

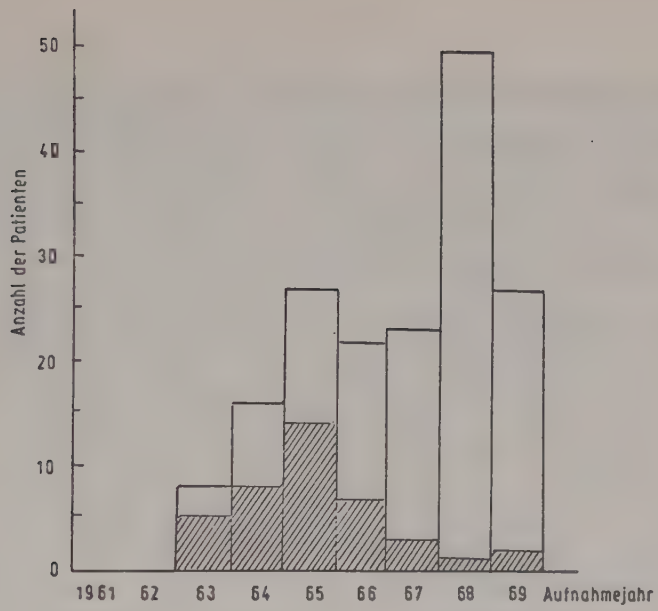

Abb. 1: Akute Hepatitis
Therapie abhängig vom Aufnahmejahr
mit Prednison ohne Prednison

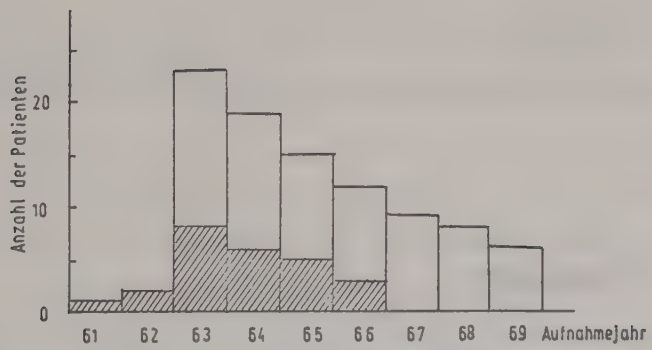

Abb. 2: Chronisch aktive Hepatitis
Therapie abhängig vom Aufnahmejahr
mit Prednison ohne Prednison

spektiv gebildeten Vergleichsgruppen sind zwar, wie oben angeführt, in gewisser Hinsicht zufällig zustandegekommen, andererseits ergeben sich jedoch, sowohl für die chronische als auch für die akute Hepatitis, signifikante Unterschiede bei einem multivarianten Vergleich von 9 bei der Aufnahme erhobenen Befunde (Alter, Anamnesedauer, Gesamt-Eiweiß, Albumine, Gammaglobuline, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin; Hotellings-T^2-Statistik: $P < 0,01$). Betrachtet man sich jedoch die bei diesen Vergleichen beobachteten Mittelwertsdifferenzen im einzelnen, so muß nach bisherigen klinischen Erfahrungen festgestellt werden, daß diese Unterschiede für die Prognose des Krankheitsverlaufs relativ unbedeutend sind. Mit diesen einschränkenden Betrachtungen erscheint es uns gerechtfertigt, den therapeutischen Erfolgsvergleich für die Prednisontherapie durchzuführen. Die hier gewonnenen Ergebnisse sollten jedoch nur als ein Hinweis betrachtet werden, da echt verallgemeinerungsfähige Aussagen nur auf der Basis eines streng kontrollierten Arzneimittelversuchs getroffen werden können.

2.2.1. Wilcoxon-Test

Zum Vergleich der Dauer des Klinikaufenthaltes bei den Patienten mit und ohne Prednisontherapie ist der Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben durchgeführt

worden. Hierbei wird über die Verteilung der verglichenen Einzelwerte keine spezielle Annahme (z.B. Normalverteilung) gemacht. Beim Wilcoxon-Test werden alle beobachteten Behandlungsdauern der Größe nach geordnet und mit Rangzahlen versehen: So erhält zum Beispiel die kürzeste Behandlungsdauer die Rangzahl 1, die darauf folgende die Rangzahl 2 etc.. Für Patienten mit gleich langem Kliniksaufenthalt wird eine durchschnittliche Rangzahl vergeben. Anschließend werden für beide zu vergleichende Gruppen die Summen der vergebenen Rangzahlen gebildet. Aus der Differenz dieser Rangsummen kann unter Berücksichtigung der Fallzahlen beurteilt werden, ob die beobachteten Unterschiede im Zufallsbereich liegen (vgl. Pfanzagl [43]). Es gibt sich eine signifikant längere Hospitalisationsdauer ($P < 0,01$) für die mit Prednison behandelten Patienten.

2.2.2. χ^2-Vierfelder-Test:

Der Häufigkeitsvergleich der Rezidivquote läßt sich mit Hilfe des χ^2-Vierfelder-Tests durchführen. Bei diesem Verfahren wird die Nullhypothese (H_0) aufgestellt, daß sich die Rezidivhäufigkeit in beiden Gruppen nicht unterscheidet. Unter dieser Annahme der Unabhängigkeit der beiden Merkmale Prednisontherapie und Rezidivhäufigkeit können für die in Tab.8 dargestellte Vierfelder-Tafel aus den in der Tafel angegebenen Randsummen Erwartungswerte für die Besetzung der

einzelnen Felder berechnet werden. Mit Hilfe der χ^2-Prüfgröße kann untersucht werden, ob die beobachteten Häufigkeiten von den Erwartungswerten mehr als zufällig abweichen (vgl. Pfanzagl [43]). In unserem Fall ergibt sich ein χ^2-Wert von 8,19; damit kann der Häufigkeitsunterschied statistisch als signifikant bezeichnet werden.

3. Ergebnisse

3.1. Akute Hepatitis

Von den 176 Fällen mit akuter Hepatitis sind 43 (= 32%) mit Prednison behandelt worden, 133 Patienten gehören den glucocorticoidfreien Vergleichsgruppen an. Die wichtigsten allgemeinen Daten finden sich in Tabelle 3.

Tab.3 Akute Hepatitis (Übersicht)

Prednisongruppe	Kontrollgruppe
n = 43	n = 133
Männer 25; Frauen 18	Männer 56; Frauen 77
Durchschnittl.Alter 40,6 Jahre	33,7 Jahre
Durchschnittl.stationärer Aufenthalt: 66,2 Tage	38,9 Tage
Gesamtdosis: 1956,5 mg (Mittelwert)	

Die Altersverteilung reicht in der Prednisongruppe von 15 bis 74 Jahre (Mittelwert 40,6 Jahre), in der Vergleichsgruppe von 15 bis 79 Jahre (Mittelwert 33,7 Jahre). Danach ergibt sich eine Mittelwertsdifferenz von 7 Jahren, obwohl keineswegs gezielt ältere Patienten für die Prednisontherapie ausgewählt worden sind.

Mit der Prednisontherapie wird im Durchschnitt am 5. Tag begonnen, bei den meisten schon am ersten oder zweiten Tag nach der Aufnahme. An Präparaten wird im allgemeinen Decortin und Solu-Decortin gegeben. In einem Fall kommt Urbason und in einem anderen Deltacortril zur Anwendung. Zur Auswertung werden die Präparate nach einer Tabelle von Kaiser [23] auf einen Prednison-Standard umgerechnet. Die Prednisondosis wechselt zwischen 495 und 6310 mg mit einem Mittelwert von 1956,5 mg. Die Dauer der Prednisonmedikation beträgt im Durchschnitt 54 Tage. Die Mindestdauer liegt bei 21 Tagen, die Maximaldauer bei 133 Tagen. In diesem einen Fall wird 6310 mg Prednison in einem Zeitraum von 133 Tagen verabfolgt, was im Durchschnitt einer täglichen Menge von 47,5 mg Prednison entspricht. Neben dieser Glucocorticoidtherapie erhalten die Patienten dieser Gruppe die gleiche Basistherapie mit Bettruhe und Diät wie die Kontrollgruppe. Antacida werden je nach Beschwerden prophylaktisch gegeben.

Sowohl in der Prednisongruppe als auch in der Vergleichsgruppe kann bei der Aufnahme eine Lebervergrößerung von ca. 2-3 cm gegenüber der Norm festgestellt werden. Eine Milzvergrößerung ist in der Prednisongruppe zwei Mal und in der Kontrollgruppe zehn Mal nachzuweisen.

Die durchschnittliche Anamnesedauer liegt in der Prednisongruppe bei 11 Tagen, in der Vergleichsgruppe bei 9 Tagen.

Beim Vergleich der beiden Gruppen ist am eindrucksvollsten - begründet durch die nicht normalisierten klinischen und biochemischen Befunde - der deutliche längere stationäre Aufenthalt in der Prednisongruppe mit durchschnittlich 66,2 Tagen gegenüber 38,9 Tagen bei den unbehandelten Fällen. Der Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben ergibt, daß der Unterschied statistisch signifikant ist ($P < 0,01$). Diese Befunde werden in den Abbildungen 3 und 4 näher veranschaulicht.

Die Rezidivhäufigkeit bei beiden Gruppen findet sich in der Tabelle 4. In der glucocorticoidfreien Gruppe von 133

Tab.4 Rezidivhäufigkeit bei der akuten Hepatitis mit und ohne Prednisontherapie

	Prednison-gruppe	Vergleichs-gruppe	Zusammen
Rezidiv beobachtet	12	7	19
Kein Rezidiv	31	126	157
Zusammen	43	133	176
99%-Vertrauens-bereich	12,42% bis 48,41%	2,17% bis 12,57%	

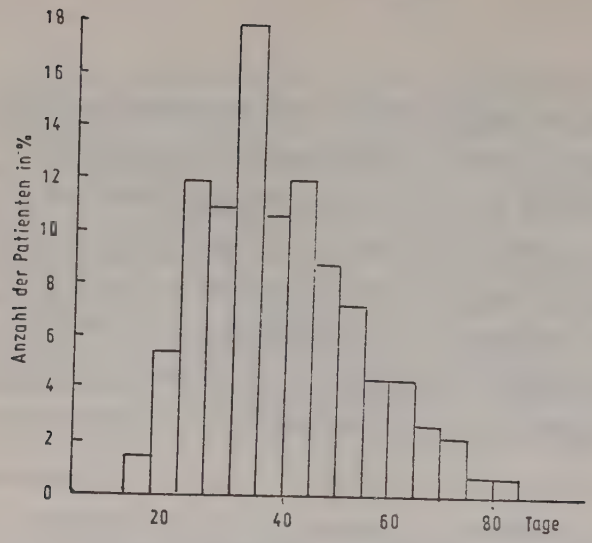

Abb. 3: Akute Hepatitis ohne Prednison
Dauer der stationären Behandlung

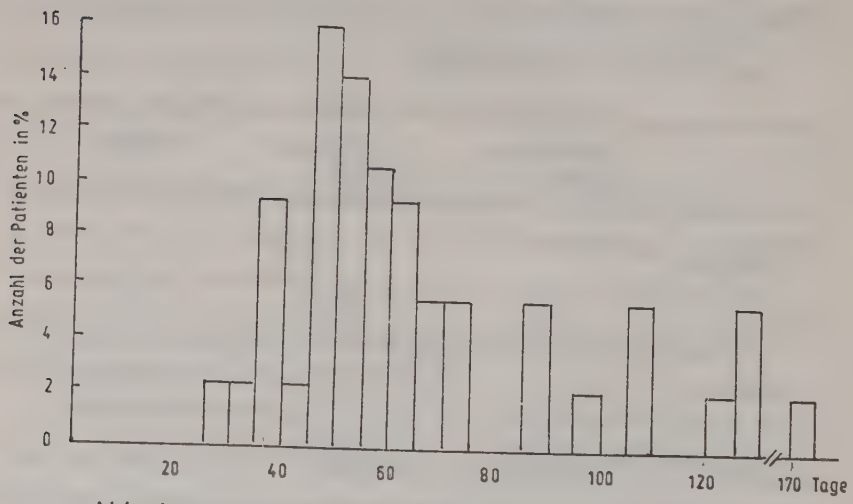

Abb. 4: Akute Hepatitis mit Prednisontherapie
Dauer der stationären Behandlung

Patienten tritt in 7 Fällen (= 5%) ein Rezidiv auf, während von den 43 Patienten der Prednisongruppe 12 (= 28%) erneut stationär aufgenommen werden müssen. Zu der aus unserer Stichprobe geschätzten Häufigkeit läßt sich mit Hilfe der Binomialverteilung ein Bereich angeben, in dem mit 99% Wahrscheinlichkeit die 'wahre' Häufigkeit liegt, d.h. die Häufigkeit in der Gesamtheit aller Patienten, für die die Ergebnisse unserer Beobachtung verallgemeinert werden können. Dieser 99%-Vertrauensbereich liegt für unsere Fallzahlen in der Kontrollgruppe zwischen 2,17% und 12,57%, in der Prednisongruppe zwischen 12,42% und 48,41% (Documenta Geigy). Da die Vertrauensbereiche sich nur unwesentlich überlappen, kann der Unterschied der Rezidivhäufigkeit in den beiden Gruppen statistisch als signifikant (P = 0,01) bezeichnet werden. Der χ^2-Vierfelder-Test ist hier nicht durchführbar, weil ein Erwartungswert kleiner als 5 wäre. Für den exakten Fisher-Test sind die Fallzahlen zu groß.

Mit dem Auftreten eines Rezidivs nach einer akuten Hepatitis steht praktisch der Übergang in eine chronische Verlaufsform fest. Dies ist nach Prednison-Behandlung wesentlich häufiger aufgetreten, als bei konservativer Therapie.

Eine Leberpunktion ist im Untersuchungszeitraum der Einzelpatienten insgesamt nur bei 39 Fällen mit akuter Hepatitis durchgeführt worden, da es erfahrungsgemäß noch bis zu einem Jahr histologisch nachweisbare Restzustände gibt, die

eine Abgrenzung von der persistierenden Hepatitis vielfach kaum erlauben. Somit kommt diesem Parameter erst in späteren Stadien eine Bedeutung zu, vor allem wenn die Transaminasen eine Unruhe zeigen. Dieses Kriterium kann außerdem nicht in die Auswertung einbezogen werden, da der Zeitpunkt der Leberbiopsie im Verlauf der Krankheit sehr unterschiedlich gewesen ist. Dieses Kriterium bleibt also dem Ergebnis der ambulanten Nachkontrollen vorbehalten.

Eine vergleichende Gegenüberstellung der wichtigsten laborchemischen Befunde beider Krankenkollektive findet sich in den folgenden zwei Tabellen, wobei in Tab.5 die Veränderung von Gesamt-Eiweiß, Albumin und Gammaglobulin und in Tab.6 das Verhalten der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins zusammengefaßt sind.

An prednisonbedingten Nebenwirkungen ist in 5 Fällen ein Steroid-Diabetes aufgetreten. Außerdem ist ein Fall von schwerer Steroid-Akne bei den von uns erfaßten Patienten beobachtet worden.

Tab. 5 Akute Hepatitis
Gesamt-Eiweiß und Elektrophorese

		Prednisongruppe	Kontrollgruppe
Gesamt-Eiweiß:			
Aufnahme	Mittel	7,2 g%	7,32 g%
	Min.	5,7	5,2
	Max.	8,5	9,5
Entlass.	Mittel	6,9	7,34
	Min.	5,0	5,3
	Max.	8,5	8,8
Albumine:			
Aufnahme	Mittel	48,8 rel.%	51,4 rel.%
	Min.	37,0	39,0
	Max.	57,0	67,0
Entlass.	Mittel	52,7	55,1
	Min.	43,0	38,0
	Max.	60,0	69,0
Gammaglobuline:			
Aufnahme	Mittel	23,7 rel.%	22,1 rel.%
	Min.	13,0	10,0
	Max.	34,0	36,0
Entlass.	Mittel	20,1	19,2
	Min.	14,0	10,0
	Max.	35,0	36,0

Tab. 6 Akute Hepatitis
Verhalten der Serumtransmainasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins

		Prednisongruppe	Kontrollgruppe
SGOT:			
Aufnahme	Mittel	720,9 mU	399,1 mU
	Min.	90 mU	16 mU
	Max.	1792 mU	2170 mU
Entlass.	Mittel	23,7 mU	18,6 mU
	Min.	7 mU	7 mU
	Max.	152 mU	237 mU
SGPT:			
Aufnahme	Mittel	815,3 mU	461,4 mU
	Min.	131 mU	17 mU
	Max.	1646 mU	1954 mU
Entlass.	Mittel	33,1 mU	22,5 mU
	Min.	4 mU	4 mU
	Max.	238 mU	266 mU
Alkalische Phosphatase:			
Aufnahme	Mittel	179,9 mU	267,3 mU
	Min.	118 mU	96 mU
	Max.	303 mU	1226 mU
Entlass.	Mittel	146,9 mU	142 mU
	Min.	96 mU	96 mU
	Max.	514 mU	454 mU
Serumbilirubin:			
Aufnahme	Mittel	10,1 mg%	6,5 mg%
	Min.	2 mg%	0,3 mg%
	Max.	3,8 mg%	27 mg%
Entlass.	Mittel	0,9 mg%	1,0 mg%
	Min.	0,3 mg%	0,1 mg%
	Max.	5,4 mg%	4 mg%

3.2. Chronische Hepatitis

Dem klinischen Bild der Fälle mit chronischer Hepatitis entspricht der morphologische Befund einer chronisch aggressiven Hepatitis. Alle Fälle sind laparoskopisch und histologisch gesichert. In dieser Gruppe sind also keine Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis enthalten. Von unseren 95 Patienten sind 26 (= 27,4%) mit Prednison behandelt worden, 69 ohne. Die wichtigsten allgemeinen Daten finden sich in Tab.7.

Tab.7 Chronisch aktive Hepatitis (Übersicht)

Prednisongruppe	Kontrollgruppe
n = 26	n = 69
Männer 17; Frauen 9	Männer 42; Frauen 27
Durchschnittl.Alter 47 Jahre	44,4 Jahre
Durchschnittl.stationärer Aufenthalt 76,8 Tage	43,9 Tage
Gesamtdosis: 2605,3 mg (Mittelwert)	

Mit der Prednisontherapie wird im allgemeinen am 6. oder 7. Tag des stationären Aufenthaltes begonnen. Im Durchschnitt wird 60,5 Tage lang (Streuung 14 bis 132 Tage) Prednison verabreicht. Außer dieser Prednisonmedikation erhalten die Pa-

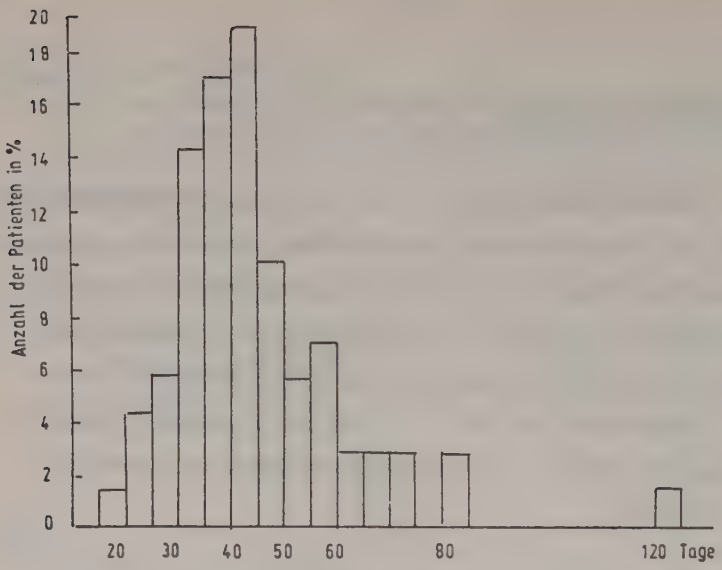

Abb. 5: Aktive chronische Hepatitis ohne Prednison
Dauer der stationären Behandlung

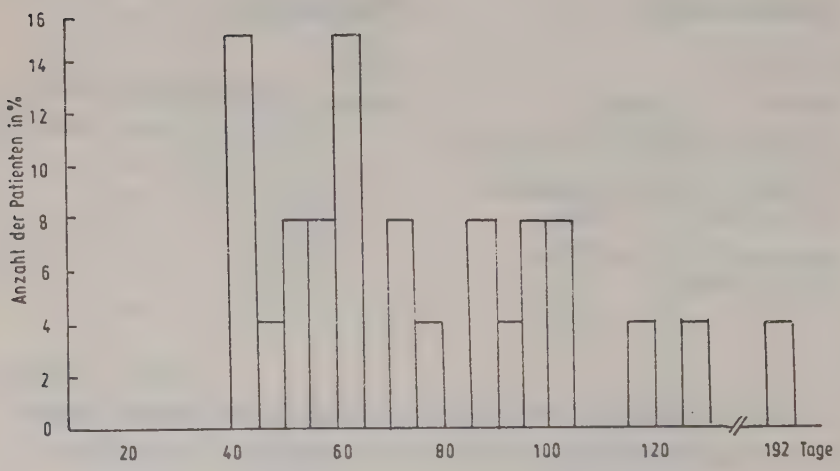

Abb. 6: Chronisch aktive Hepatitis mit Prednison
Dauer der stationären Behandlung

tienten die gleiche Basistherapie wie die der Vergleichsgruppe. Diese Basistherapie besteht aus Bettruhe, Diät und Vitaminpräparaten.

Beim Vergleich des Klinikaufenthaltes der Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis ist besonders auffällig, daß die Dauer des stationären Aufenthaltes in der Prednisongruppe mit durchschnittlich 76,8 Tagen deutlich höher liegt, als die der prednisonfreien Vergleichsgruppe mit 43,9 Tagen. Der Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben ergibt, daß der Unterschied statistisch hoch signifikant ist ($P < 0,01$). Diese Ergebnisse werden in den Abbildungen 5 und 6 näher veranschaulicht.

Aus der Tabelle 8 geht hervor, daß die Rezidivquote in der Prednisongruppe deutlich höher liegt. Denn von den 26

Tab. 8 Chronische aktive Hepatitis: Rezidivhäufigkeit mit und ohne Prednisontherapie

	Prednison-gruppe	Vergleichs-gruppe	Zusammen
Rezidiv beobachtet	13	14	27
Kein Rezidiv	13	55	68
Zusammen	26	69	95

$\chi^2 = 8,19$ ($P < 0,01$)

mit Corticoiden behandelten Patienten müssen 13 erneut aufgenommen werden, d.h. jeder zweite Patient erleidet ein Rezidiv, während von der Vergleichsgruppe nur jeder 5. Patient mit einem frischen Schub erneut innerhalb von zwei Jahren in die II. Medizinische Klinik aufgenommen werden mußte. Nach dem χ^2-Vierfelder-Test ($P < 0{,}01$) ist der Unterschied in der Rezidivhäufigkeit statistisch signifikant.

An wichtigsten biochemischen Daten sind in Tabelle 9 die Veränderungen des Gesamt-Eiweißes, der Albumine und der Gammaglobuline dargestellt. Tabelle 10 zeigt das Verhalten der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins während der stationären Behandlung.

An prednisonbedingten Komplikationen tritt in einem Fall eine Ulcusblutung und in 4 Fällen ein Steroid-Diabetes, bzw. die Manifestation eines latenten Diabetes mellitus unterschiedlicher Schwere auf.

Tab. 9 Chronisch aktive Hepatitis
Gesamt-Eiweiß und Elektrophorese

		Prednisongruppe	Kontrollgruppe
Gesamt-Eiweiß:			
Aufnahme	Mittel	7,4 g%	7,35 g%
	Min.	5,9	4,8
	Max.	9,1	9,3
Entlass.	Mittel	6,7	7,53
	Min.	5,6	5,3
	Max.	8,1	8,9
Albumine:			
Aufnahme	Mittel	46,7 rel.%	47,9 rel.%
	Min.	36	34
	Max.	56	63
Entlass.	Mittel	49,9	49,1
	Min.	41	35
	Max.	57	59
Gammaglobuline:			
Aufnahme	Mittel	25,8 rel.%	23,9 rel.%
	Min.	16	13
	Max.	41	42
Entlass.	Mittel	21,9	23,5
	Min.	15	14
	Max.	32	37

Tab. 10 Chronisch aktive Hepatitis
Verhalten der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins

		Prednisongruppe	Kontrollgruppe
SGOT:			
Aufnahme	Mittel	450,7 mU	167,5 mU
	Max.	1520	1120
	Min.	34	7
Entlass.	Mittel	35,9	21,2
	Max.	161	122
	Min.	6	6
SGPT:			
Aufnahme	Mittel	473,2 mU	157,2 mU
	Max.	2000	685
	Min.	26	5
Entlass.	Mittel	57,8	23
	Max.	280	152
	Min.	7	4
Alkalische Phosphatase:			
Aufnahme	Mittel	164,4 mU	195,5 mU
	Max.	1350	1910
	Min.	106	96
Entlass.	Mittel	152,2	151,1
	Max.	216	237
	Min.	96	50
Bilirubin:			
Aufnahme	Mittel	5,75 mg%	3,2 mg%
	Max.	19	22
	Min.	0,2	0,1
Entlass.	Mittel	0,54	0,6
	Max.	1,0	1,9
	Min.	0,2	0,1

4. Diskussion

4.1. Zur Auswahl des Krankengutes

Seit Einführung der Corticosteroide in die Therapie der akuten und chronischen Leberentzündung sind recht unterschiedliche Beurteilungen veröffentlicht worden, die sich von wenigen Ausnahmen abgesehen nicht auf kontrollierte Studien gründen. Da, wie eingangs erwähnt, sich auch neuere prospektive Studien (Soloway et al. [54], Cook et al. [9]) zur Steroidtherapie der chronisch aktiven Hepatitis wegen mangelhafter Auswahlkriterien schwer interpretieren lassen, wurde der Versuch unternommen, nach einheitlichen Kriterien ausgewählte Patientenkollektive in dieser Hinsicht zu analysieren.

Es ist aus verschiedenen Gründen schwierig, einen Therapievergleich in einer retrospektiven Studie beurteilen zu wollen. So kann man einwenden, daß die Hepatitiden unterschiedliche Verläufe aufweisen und daß man, je nach Gutdünken, die Hepatitis entweder mit oder ohne Prednison behandelt habe. Daß dies in dieser Studie nicht der Fall gewesen ist, belegt die obige Aufstellung (Abb.1 und 2). Die Abbildungen zeigen, daß die Art der Behandlung vom Aufnahmejahr abhängig gewesen ist. Bis 1966 ist ungefähr die gleiche Anzahl von Fällen mit oder ohne Prednison behandelt worden. Ab 1967 sind praktisch alle Hepatitiden unabhängig vom Schweregrad der Erkran-

kung ohne Prednison behandelt worden (6 Ausnahmen), so daß uns ein unausgewähltes Krankengut vorliegt und die Kollektive im Prinzip zufällig ausgewählt sind.

Um Fehlerquellen zu vermeiden, sind die oben geschilderten Auswahlkriterien sehr streng gestellt worden, und diejenigen Patienten sind nicht in unsere statistische Untersuchung aufgenommen worden, bei denen aus irgendwelchen Gründen erst später mit der Steroidbehandlung begonnen worden ist. Mit der Prednisontherapie ist also relativ bald nach der Aufnahme (meist am 1. oder 2. Tag) begonnen worden, zu einem Zeitpunkt, als noch keine Aussage über die Schwere des Verlaufs möglich gewesen ist. Es ist also entweder gleich Prednison gegeben worden oder überhaupt nicht. Außerdem sind nur die Fälle ausgewertet worden, die gleich zu Beginn der Erkrankung in der II. Medizinischen Klinik behandelt worden sind.

Für unsere Untersuchung stehen uns die Krankheitsverläufe von 271 Patienten zur Verfügung, die in dem Zeitraum von 1963 bis einschließlich 1969 erstmals in die II. Medizinische Klinik aufgenommen worden sind. Von 176 akuten Hepatitiden erhalten 43 eine Prednisontherapie, 133 nur eine 'Basistherapie' mit Bettruhe und Diät. Bei der chronisch aktiven Hepatitis mit deren morphologischem Befund einer chronisch aggressiven Hepatitis besteht die Prednisongruppe aus 26 und die Vergleichsgruppe aus 69 Patienten. Die relativ niedrige Zahl

der Fälle schränkt die Aussage zwar ein, erhält jedoch in diesem Zusammenhang ihren Wert durch die oben geschilderten Auswahlkriterien, die viele Unsicherheitsfaktoren eliminieren.

4.2. Diskussion der erhobenen Befunde

4.2.1. Akute Hepatitis

Das auffälligste Resultat ist eine wesentlich verlängerte Hospitalisationsdauer der mit Prednison behandelten Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe. Nach dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben kann der Unterschied statistisch als signifikant bezeichnet werden ($P < 0{,}01$). Somit können unsere Untersuchungen die von Ducci [11], Heilmeyer [19], Huber [20], Sborov [47], Siede [51] gemachten Angaben nicht bestätigen. Gute Übereinstimmung unserer Resultate finden sich bei Boller [5], Demling [10], Evans [12], Johnson [22], Möller [39], de Ritis [46].

Betrachtet man die Elektrophorese-Befunde der Prednison- und der Kontrollgruppe, so ist zunächst die erheblich Streubreite der Werte für Gesamt-Eiweiß, Albumine und Gammaglobuline zu verzeichnen. Die Mittelwerte täuschen über eine erhebliche Heterogenität hinweg, die in beiden Gruppen vorhanden ist. Während beim Gesamt-Eiweiß in beiden Gruppen

unter der Norm liegende Werte Ausdruck einer schweren Verlaufsform mit Synthesestörungen erklärt werden können, lassen extrem hohe Gesamt-Eiweiß-Werte durchaus daran denken, ob bei einigen Fällen nicht bereits eine chronische Verlaufsform vorliegt. Die ambulanten Nachuntersuchungen konnten eine solche Möglichkeit ausschalten. Noch eindrucksvoller zeigen die bis 36 rel.% erhöhten Gammaglobuline die Konstellation einer bereits chronischen Verlaufsform an. Die Wertigkeit dieses Befundes ergibt sich aus der Tatsache, daß er bei der Entlassung erhoben worden ist. Hieraus darf die Allgemeinforderung abgeleitet werden, daß akute Hepatitiden selbst bei Normalisierung der für eine akute Entzündung charakteristischen biochemischen Parameter in eine mindestens ein- bis zweijährige Überwachung gehören, in der das Untersuchungsspektrum in jedem Falle durch eine Biopsie erweitert werden sollte. Hinsichtlich der in dieser Arbeit angesprochenen Fragestellung lassen die Serumelektrophorese-Befunde keine signifikanten therapie-abhängigen Unterschiede erkennen.

Beim Vergleich des Verhaltens der Serumtransaminasen in beiden Gruppe muß zunächst festgestellt werden, daß die Höhe der Aufnahmewerte nichts über die Schwere des Krankheitsbildes aussagt; dies gilt in besonderem Maße für chronische Verlaufsformen. Unsere Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit de Ritis [46] bei der Betrachtung der Entlassungsbefunde, trotz signifikant längerer Behandlungsdauer,

höhere Transaminasenwerte in der Prednisongruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Da das Auftreten von Rezidiven im wesentlichen nur nach dem Verhalten der Serumtransaminasen bewertet werden kann, kommt den noch deutlich erhöhten Transaminasen unter Steroidtherapie bei der Entlassung eine besondere Bedeutung zu. Aus den ambulanten Verlaufskontrollen wissen wir, daß nach Absetzen der Steroide, bzw. Reduktion unter 5-10 mg Prednison ein Escape-Phänomen auftreten kann. In der Prednisongruppe sind Rezidive größtenteils noch während oder kurz nach Absetzen der Medikation mit 26% gegenüber 5% in der steroidfreien Vergleichsgruppe signifikant häufiger aufgetreten. Unsere Ergebnisse stimmen mit den von Evans [12], Möller [38] und Lindner [32] überein. Die Untersuchungen von Zollikofer [58] dürften ein günstiges Ergebnis aufgrund uneinheitlicher Auswahlkriterien erhalten haben. Dies beweist insbesondere die Haemmerli-Studie [17]. In der kontrollierten Studie wird dargelegt, daß es in der unbehandelten Kontrollgruppe keine Rezidive gegeben hat, während die Steroidtherapie in 10% zu echten Rezidiven und zu einer bedeutenden Zahl z.T. tödlicher Komplikationen (Ulcus !) geführt hat. Außerdem wird festgestellt, daß Krankheitsdauer, Histologie, Übergang in eine chronische Hepatitis, sowie subjektive, posthepatitischer Beschwerden durch Verabreichen von Steroiden während der akuten Krankheitsphase nicht beeinflußt werden.

Das Verhalten von Bilirubin und alkalischer Phosphatase zeigt in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede

bei der Betrachtung der Entlassungsergebnisse. Es gibt jedoch hinreichend Belege dafür, daß Corticosteroide einen günstigen Einfluß auf Cholostasen haben, die initial bei Leberentzündungen auftreten. Wie weit aus der in der Literatur [58] festgehaltenen Beeinflußbarkeit einer Cholostase bei Hepatitis mit extrem hohen Bilirubinwerten in Ausnahmefällen die Berechtigung einer Steroidtherapie abgeleitet werden darf, muß aufgrund unserer Befunde als zweifelhaft angesehen werden. Schwerste Verlaufsformen mit Bilirubinwerten bis zu maximal 27 mg% in der Kontrollgruppe zeigen, daß unter stationären Bedingungen eine abwartende Haltung gerechtfertigt ist.

Somit erhebt sich die Frage: Gibt es überhaupt eine Indikation zur Corticosteroidtherapie bei einer akuten Hepatitis? Wir möchten diese Frage mit 'nein' beantworten hinsichtlich einer Dauertherapie. Der unbestrittene Einfluß zur Verbesserung des Wohlbefindens in der frühen Phase der Erkrankung kann in Ausnahmefällen zu einer ein- bis dreitägigen, und damit kurzfristige Stoßtherapie Anlaß geben und berechtigen. Die Behandlung der akuten gelben Leberdystrophie ist ein gesondertes Problem mit eigenen, noch nicht sicher definierbaren therapeutischen Richtlinien.

4.2.2. Chronische Hepatitis

Die Gruppe der chronischen Hepatitis darf lediglich hinsichtlich des morphologischen Befundes im Sinne einer chronisch aggressiven Hepatitis ohne zirrhotischen Umbau (laparoskopisch gesichert) als einheitlich angesehen werden. Wir möchten damit ausdrücken, daß die Kriterien des klinischen Syndroms der chronisch aktiven Hepatitis von diesem Patientengut nicht erfüllt werden. Dennoch scheint es wesentlich zu sein, den heute vielfach herausgestellten morphologischen Befund als Bewertungskriterium an den Anfang zu stellen, um entscheiden zu können, welche Schlußfolgerungen hinsichtlich spezieller therapeutischer Maßnahmen aus dem Verlauf zu ziehen sind. Wir möchten deshalb auch im weiteren nur von einer Patientengruppe mit chronischer Hepatitis sprechen, die das morphologische Substrat einer chronisch aggressiven Hepatitis zeigt und bei denen noch kein Stadium der Leberzirrhose erreicht ist.

Eine Gegenüberstellung beider Patientenkollektive ergibt, daß der stationäre Aufenthalt in der Prednisongruppe signifikant höher ist, als in der corticoidfreien Vergleichsgruppe. In der Prednisongruppe hat jeder 2. Patient ein Rezidiv bekommen, in der Kontrollgruppe nur jeder 5. Patient. Die Heterogenität der Serumeiweiß-Befunde von extrem niedrigen Werten bis zu deutlichen Hyperproteinämien zeigt in eindrucksvoller Weise, daß die Kriterien einer chronisch akti-

ven Hepatitis nur teilweise erfüllt werden. Die Mittelwerte täuschen einen klaren Unterschied zur Gruppe der akuten Hepatitis vor. Dies gilt für den Gesamt-Eiweiß-, den Albumin- und Gammaglobulin-Wert. Die bei der aktuen Hepatitis gemachten Beobachtungen einer wenig günstigeren Beeinflussung der Transaminasen, trotz längerer stationären Behandlung bestätigen sich auch bei der chronischen Hepatitis. Das Verhalten der Bilirubinwerte bringt ebenfalls keine zusätzlichen Gesichtspunkte bei einem Vergleich der Kollektive mit chronischer Hepatitis.

Betrachtet man die Dauer des stationären Aufenthaltes und Rezidivhäufigkeit, so hat die Prednisontherapie auch bei der chronischen Hepatitis einen signifikant ungünstigeren Einfluß auf den Krankheitsverlauf, gemessen an den klinischen und biochemischen Befunden, die ein Rezidiv erkennen lassen. Diese Aussage bestätigt die Erfahrungen vieler Kliniker (Perings et al., 1971, pers. Mitteilung; de Groote, 1970, pers. Mitteilung), steht jedoch im Gegensatz zu den Mitteilungen von Cook [9] und Soloway [54].

Während die Copenhagen Study [21,55] sich ausschließlich mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen befaßt (Leberzirrhosen) und hier nur eine bestimmte Gruppe (Leberzirrhosen bei Frauen ohne Ascites und ohne portale Hypertension) gegenüber nicht mit Corticosteroiden behandelten Kontrollen länger überlebt hat, gibt die Studie von Cook et al. [9] zu besonderer Kritik

Anlaß. Wenngleich zwischen der Cortisongruppe und der unbehandelten Gruppe signifikante Unterschiede in der Überlebensrate bestanden haben, stimmt die hohe Mortalität der im Koma verstorbenen Patienten (bereits im ersten Jahr der Studie ca. 30%) insofern nachdenklich, inwieweit es sich bei diesen Patienten wirklich um gesicherte chronisch aktive Hepatitiden gehandelt hat oder um bereits manifeste Zirrhosen. Diese Studie und auch die Arbeit von Soloway et al. [54] stellen in besonderer Weise die Forderung nach vergleichbaren Kollektiven heraus. Neben anamnestischer, klinischer, biochemischer und histologischer Kriterien darf zur Charakterisierung auf den makroskopischen Befund durch Laparoskopie nicht verzichtet werden.

Wir finden es bedeutsam, daß einerseits in der prednisonfreien Vergleichsgruppe bereits jeder 5. Patient ein Rezidiv bekommen hat und diese 14 Patienten auch das klinische Syndrom der chronisch aktiven Hepatitis entwickelt haben. Entsprechendes gilt für jeden 2. Patienten (13 Fälle) der Prednisongruppe. Diese Patienten sind schließlich immunosuppressiv behandelt worden mit Azathioprin und Steroiden (Meyer zum Büschenfelde [37]).

Insgesamt 68 Patienten, 13 der Prednison- und 55 der Vergleichsgruppe, haben zwar morphologische Kriterien einer chronisch aggressiven Hepatitis erfüllt, sind aber rezidiv-

frei geblieben und haben nicht das klinische Syndrom einer chronisch aktiven Hepatitis entwickelt. Hieraus wird klar, daß der morphologische Befund der chronisch aggressiven Hepatitis nicht einzige Leitlinie für eine immunosuppressive Therapie sein darf. Neben den zu fordernden klinischen und biochemischen Kriterien sollten immunologische Befunde zumindestens vorhanden sein. Zu nennen sind:

1. Nachweis organunspezifischer und -spezifischer zirkulierender Autoantikörper gegen Leberantigene.
2. Nachweis von Antigammaglobulinfaktoren.
3. Quantitative Immunglobulinbestimmung.
4. Immunfluoreszenzhistologische Untersuchungen zum Nachweis spezifisch sensibilisierter Zellen, sowie von Autoantikörperbindungen an cytoplasmatische Strukturen geschädigter Leberepithelien der Läppchenperipherie unter Verwendung von FITC-markierten, löslichen Leberproteinen bzw. Antigammaglobulin.
5. Migrationsinhibitionstest mit leberspezifischem Protein (Meyer zum Büschenfelde [35]).

Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis der sogenannten Piecemeal-Nekrosen, der von vielen Autoren als 'condito sine qua non' für die eindeutige Diagnosestellung betrachtet wird. Als isolierter Befund rechtfertigt er allerdings keine thera-

peutischen Konsequenzen mit Immunosuppressiva. Hierfür darf neben immunologischen und morphologischen Befunde als wesentliches Kriterium eine therapiefreie Verlaufsbeobachtung von mindestens zwei bis drei Monaten bis zu mehreren Jahren nicht unberücksichtigt bleiben, wie anhand unseres Krankengutes mit einer hohen Zahl rezidivfreier Fälle über mindestens zwei Jahre deutlich gemacht werden konnte. Die eingangs erwähnten wichtigsten anamnestischen, klinischen und biochemischen Befunde, die für die chronisch aktive Hepatitis als charakteristisch anzusehen sind, sollten sich während dieser Verlaufsbeobachtung bestätigen bzw. entwickeln.

Die alleinige Prednisontherapie muß somit auch für die chronisch aktive Hepatitis abgelehnt werden, da sich die Verläufe in jedem Fall ungünstiger gestalten und mögliche immunologische Prozesse hiermit allein nicht beeinflußbar sind.

4.3. Zur Differenzierung zwischen akuter und chronisch aktiver Hepatitis anhand mehrer Parameter der Erstbefundung

Da es im frischen Schub einer entzündlichen Lebererkrankung schwierig sein kann, zwischen akuter und chronischer Hepatitis zu differenzieren (endoskopische Untersuchungen sind in dieser Phase nur selten angebracht), erscheint die

Frage interessant, ob es möglich ist, bereits aus den bei der Aufnahme erhobenen Befunden eine Aussage über den zu erwartenden Krankheitsverlauf zu treffen. Zur Untersuchung dieser Frage haben wir 9 Merkmale ausgewählt: Alter, Anamnesedauer, Aufnahmewerte von Gesamt-Eiweiß, Albumin, Gammaglobulin, SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin. Aus Tab.11a und b ist zu erkennen, daß sich die Mittelwerte der gemessenen Variablen für Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis deutlich unterscheiden. Diese Unterschiede stehen im Einklang mit der allgemeinen klinischen Erfahrung. Die einzelnen Variablen weisen aber großenteils eine starke Streuung auf, so daß trotz der bestehenden Mittelwertsunterschiede eine Prognose aufgrund eines Einzelbefundes mit zu großer Unsicherheit behaftet ist. Mit Hilfe multivariater statistischer Verfahren besteht die Möglichkeit, mehrere Variable gleichzeitig für eine solche Vorhersage zu verwenden, wobei neben den Mittelwertsunterschieden auch noch Informationen über den Zusammenhang der einzelnen Meßwerte (Korrelationen) benutzt werden.

Für unsere Fragestellung eignet sich die lineare Diskriminanzanalyse: hierbei wird eine lineare Trennformel aufgestellt, die folgendes Aussehen hat:

$$d = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \ldots\ldots + a_9x_9$$

Tab. 11a Übersicht der Aufnahmewerte bei akuter und chronischer Hepatitis

		Alter (Jahre		Anamnese (Tage)		Gesamt-EW (g%)		Albumin (rel.%)		Gammaglobulin (rel.%)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Akute	mit Pred.	40,6	15,4	11	7,1	7,2	0,7	48,8	5,2	23,7	4,6
Hepatitis	ohne Pred.	33,7	13,3	8,8	4,8	7,3	0,8	51,4	5,6	22,1	5,3
	zusammen	37,2	14,3	9,9	5,9	7,25	0,75	50,1	5,4	22,9	4,95
Chron.	mit Pred.	47	13,2	17,9	14,1	7,4	0,8	46,7	5,9	25,8	5,9
Hepatitis	ohne Pred.	44,4	10	17,4	18,4	7,4	0,9	47,9	6,6	23,9	6,5
	zusammen	45,7	11,6	17,6	16,2	7,4	0,85	47,3	6,3	24,85	6,2

Tab. 11b Übersicht der Aufnahmewerte bei der akuten und chronischen Hepatitis (Fortsetzung von Tab. 13a)

		SGOT (mU)		SGPT (mU)		alk.P'ase (mU)		Bilirubin (mg)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Akute	mit Pred.	720,9	424,5	815,3	509,5	179,9	63,3	10,1	6,7
Hepatitis	ohne Pred.	399,1	329,7	461,4	326,4	267,3	175,4	6,5	4,4
	zusammen	560	377,1	638,3	418	223,6	119,3	8,3	5,6
Chron.	mit Pred.	450,7	454,4	473,2	487,6	164,4	28,9	5,75	4,9
Hepatitis	ohne Pred.	167,5	197,2	157,2	180	195,5	172,3	3,2	4,2
	zusammen	309,1	325,8	315,2	333,8	179,9	100,6	4,5	4,5

In dieser Formel bedeuten x_1 bis x_9 die einzelnen Meßwerte, die Koeffizienten a_1 bis a_9 werden so gewählt, daß die Varianz von d innerhalb der beiden Gruppen minimiert und zwischen den beiden Gruppen maximiert wird. Für jeden Patienten wird aus den beobachteten Aufnahmewerten mit Hilfe der angegebenen Trennformel d berechnet; überschreitet d einen Wert T, so wird dieser Patient der ersten Gruppe, anderenfalls der zweiten Gruppe zugeordnet. Aus unseren Beobachtungen haben sich folgende Koeffizienten für die einzelnen Variablen ergeben:

Alter	0,469
Anamnesedauer	0,512
Gesamt-Eiweiß	0,981
Albumine	-0,374
Gammaglob.	0,385
SGOT	0,003
SGPT	-0,021
Alk. Phosphat.	0,018
Bilirubin	-1,169

Wenn T größer als 7,952 ist, handelt es sich wahrscheinlich um eine chronische Hepatitis.

Die von uns beobachteten Patienten werden nach dieser Vorschrift in akute und chronische Fälle getrennt; es ergibt sich dabei in Tab.12 dargestellte Klassifikationsma-

Tab.12 Gegenüberstellung von klinisch-bioptischer Diagnose und diskriminanzanalytischer Zuordnung

Diskriminanzanalytische Zuordnung / Klin. Diagnose	Chronische Hepatitis	Akute Hepatitis
Chronische Hepatitis	65	24
Akute Hepatitis	31	137

trix: hier ist die klinisch-bioptische Diagnostik der diskriminanzanalytischen gegenübergestellt. Bei 202 Patienten = 79% stimmen beide Diagnosen überein. In dieser Berechnung sind 14 Fälle nicht enthalten, bei denen einzelne Meßwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht erhoben worden sind.

Es ergibt sich also, daß aus den, im einzelnen gesehen, recht uncharakteristischen 9 Aufnahmebefunden sich für einen überraschend hohen Anteil der Patienten der Krankheitsverlauf (akut oder chronisch) korrekt voraussagen läßt.

Hierzu muß jedoch einschränkend bemerkt werden, daß es sich dabei im gewissen Sinn um einen Zirkelschluß handelt, da die Zuordnung an denselben Patienten geprüft worden ist, aus denen die Diskriminanzkoeffizeinten berechnet worden sind. Es bleibt abzuwarten, wie gut die Vorhersage bei neuen Patienten sein wird.

5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie erfaßt 271 Patienten, die in dem Zeitraum von 1963 bis einschließlich 1969 in die II. Medizinische Klinik wegen einer Leberentzündung aufgenommen worden sind. 176 haben eine akute Hepatitis und 95 eine chronisch aktive Hepatitis mit dem morphologischen Befund einer chronisch aggressiven Hepatitis. Von den 176 akuten Hepatitiden haben 43 eine Prednisonbehandlung erhalten, 133 dagegen nur eine Basistherapie mit Bettruhe und Diät. Bei der chronisch aktiven Hepatitis besteht die Prednisongruppe aus 26 und die Vergleichsgruppe aus 69 Patienten.

Sowohl bei der akuten, als auch bei der chronisch aktiven Hepatitis ergibt sich mit Sicherheit keine Überlegenheit der Prednisontherapie gegenüber der konservativen Behandlung mit Bettruhe und Diät. Der Krankenhausaufenthalt ist bei den mit Prednison behandelten Patienten signifikant verlängert, und die Rezidivquote ist statistisch signifikant erhöht. Die Werte für Bilirubin, Serumtransaminasen und alkalische Phosphatase normalisieren sich nicht rascher. Die prednisonbedingten Komplikationen können schwerwiegend sein. Da sich somit die Krankheitsverläufe auf jeden Fall ungünstiger gestalten, muß die Prednisontherapie für die akute und die chronisch aktive Hepatitis grundsätzlich abgelehnt werden.

Literatur

[1] Barondess, J.A.; Drake, M.E.; Bashe, W.J.; Stokes, J.; King, H.U.; McCroan, J.J.; Murphy, W.J.: Epidemic of infectious hepatitis. Arch. intern. Med. 95: 633-645 (1955)

[2] Beickert, A.: Glukokortikoidtherapie innerer Erkrankungen, Jena (1964)

[3] Beyreder, J.: Ergebnisse der Cortisontherapie bei Hepatitis. Wien. med. Wschr. 110: 679-683 (1960)

[4] Blum, A.; Stutz, R.; Haemmerli, U.P.; Schmid, P.; Schmid, M.: Compt. rend. soc. med. interne. Helv. med. Acta, Suppl. 46: 155 (1966)

[5] Boller, R.; Partilla, H.: Das weitere Schicksal von Hepatitiskranken, Therapie und Entlassungsbefunde. Nachuntersuchungsergebnisse, die zu denken geben. Med. Klin. 59: 259 -262 (1964)

[6] Brühl, W.: Leber- und Gallenwegserkrankungen. 2. Auflage, Stuttgart (1967)

[7] Colbert, J.W.; Holland, J.F.; Heissler, J; Knowlton, M.: The use of ACTH in acute viral hepatitis. New Engl. J. Med. 245: 172-177 (1951)

[8] Colwell, A.R.,Jr.: Occurrence of accumulation of fat in the liver and its relation to excess weight gain in patients convalescing from viral hepatitis. Ann. intern. Med. 41: 963-979 (1954)

[9] Cook, G.C.; Mulligan, R.; Sherlock, S.: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Quart. J. Med. N.S. 158:159-185 (1971)

[10] Demling, L.: Die Therapie der akuten Hepatitis. Med. Klin. 58: 724 (1963)

[11] Ducci, H.; Katz, R.: Treatment of acute hepatitis with cortisone and antibiotics. Gastroenterology 29: 381-390 (1955)

[12] Evans, A.S.; Sprinz, H.; Nelson, R.S.: Adrenal hormone therapy in viral hepatitis. Ann. intern. Med. 38: 1115-1159 (1953)

[13] Fateh-Moghadam, A.; Lamerz, R.; Eisenburg, J:, Knedel, M.: Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen. Klin. Wschr. 47:129-140 (1969)

[14] Flink, E.B.; Williams, C.H.: Effect of corticotropin administration on blood bile acids and pruritus in biliary cirrhosis. J. clin. Invest. 31: 627 (1952)

[15] Groote, J. de; Desmet, V.; Gedigk, P.; Korb, G.; Popper, H.; Poulson, H.; Scheuer, P.J.; Schmid, M.; Thaler, H.; Uehlinger, E.; Weppler, W.: A classification of chronic hepatitis. Lancet 2: 626-628 (1968)

[16] Gros, H.:Kritische Bemerkungen zur Glukokorticoid-therapie bei chronischen Leberkrankheiten. Med. Klin. 58: 726-728 (1963)

[17] Haemmerli, U.P.; Stutz, R.; Blum, A.; Schmid, P.: Akute Virushepatitis: Verlauf und Spätfolgen mit und ohne Steroidtherapie. Materia Medica Nordmark 20: 708 (1968)

[18] Haemmerli, U.P.; Stutz, R.; Blum, A.; Schmid, P.: A fortuitously controlled study of steroid therapy in acute viral hepatitis, II. Followup examination of 202 patients. Amer. J. Med. 47: 93-100 (1969)

[19] Heilmeyer, L.; Schmitt, F.; Kühn, H.A.: Erfahrungen mit Cortisonbehandlung bei Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 80: 992-999 (1955)

[20] Huber, T.E.; Wiley, A.T.: Cortisone in treatment of infectious hepatitis. Ann. intern. Med. 42: 1011-1025 (1955)

[21] Iversen, K. and Copenhagen Study-group for Liver Disease: Prednisone treatment of cirrhosis of the liver. Rev. Int. Hepat. 17: 263 (1967)

[22] Johnson, E.C.; Benett, H.D.: ACTH in the treatment of infectious hepatitis. Gastroenterology 28: 265-273 (1955)

[23] Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis. Stuttgart (1968)

[24] Kalk, H.: Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 63: 177 (1957)

[25] Kalk, H.: Lebererkrankungen. Verhandlungsberichte dtsch. Therapiewoche (Karlsruhe) 1957, cit. Dtsch. med. Wschr. 82: 1770 (1957)

[26] Kirkeby, K.; Palmer, H.; Römcke, O.; Solem, J.H.: ACTH-treatment of acute hepatitis. Gastroenterologia, Basel, 83: 148-156 (1955)

[27] Kommerell, B.; Schettler, G.: Die Glukokortikoidtherapie bei akuter Virushepatitis und ihren Folgeerkrankungen. Münch. med. Wschr. 111: 180-185 (1969)

[28] Kramer, A.; Kreuzer, G.; Schopper, W.; Siede, W.: Vergleichende klinische und histologische Befunde bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose nach Behandlung mit Glukokortikoiden. Dtsch. med. Wschr. 90: 1320-1327 (1965)

[29] Kühn, H.A.: Therapie der Leberkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 81: 2049-2054 (1956)

[30] Kühn, H.A.; Bauer, H.: Vergleichende Therapie der akuten Virushepatitis. Dtsch. med. Wschr. 85: 1956 (1960)

[31] Lembeck, F.; Sewing, K.-F.: Pharmakologie-Fibel. Berlin-Heidelberg-New York (1966)

[32] Lindner, H.: Gefahren beim Absetzen der Glukokortikoidtherapie akuter und chronischer Lebererkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 85: 1622-1627 (1964)

[33] Lindner, H.: Behandlung der epidemischen Hepatitis mit Dexamethason. Gastroenterologia, Basel, 97: 103-118 (1962)

[34] Markoff, N.: Fortschritte der medikamentösen und diätetischen Behandlung der Leberkrankheiten. Schweiz. med. Wschr. 88: 1199-1203 (1958)

[35] Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Immunpathogenese chronisch entzündlicher Lebererkrankungen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. Neue Folge, 32: 31-81, (1972)

[36] Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Pathogenese, Klinik und Therapie der chronischen Hepatitis. Therapiewoche 29: 1405-1412 (1970)

[37] Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Immunosuppressive Therapie der chronischen Hepatitis. Dtsch. med. J. 20: 522-527 (1969)

[38] Meyer zum Büschenfelde, K.H.; Perings, E.; Creutzfeld, W.: Immunosuppressive Therapie chronisch entzündlicher Lebererkrankungen. Ther. Umsch. 28: 586-595 (1971)

[39] Möller, E.; Brinkmann, W.; Weber, O.: Ergebnisse der Glukokortikoid-Therapie bei Lebererkrankungen Med. Welt 14: 884-889 (1967)

[40] Naglo, O.; Rydenstam, B.; Silverstolpe, L.: ACTH-treatment of acute viral hepatitis. Acta med. scand. 165: 167-171 (1959)

[41] Nelson, R.S.: Present indications for cortisone therapy in acute viral hepatitis. Ann. intern. Med. 46: 685-695 (1957)

[42] Peczenik, A.; Duttweiler, D.W.: Observations on an outbreak of infectious hepatitis. Arch. intern. Med. 100: 101-107 (1957)

[43] Pfanzagl, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik. Bd. II, Göschen Bd. 740/747a (1964)

[44] Popper, H.; Zak, F.G.: Pathologic aspects of cirrhoses. Amer. J. Med. 24: 593-619 (1958)

[45] Rifkin, H.; Marks, L.J.; Hammermann, D.J.; Blumenthal, M.J.; Weis, A.; Weingarten, B.: Use of corticotropin and cortisone in acute homologous serum hepatitis. Arch. intern. Med. 89: 32-40 (1952)

[46] Ritis, F. de; Ginsti, G.; Mallucci, L.; Piazza, M.: Negative results of prednisone therapy in viral hepatitis. Lancet 1: 533-534 (1964)

[47] Sborov, V.M.; Giges, G.; Plough, L.C.; Mandel, W.: ACTH-therapy in acute viral hepatitis. J. Lab. clin. Med. 43: 48-57 (1958)

[48] Schmid, M.: Die chronische Hepatitis. Berlin-Heidelberg-New York (1966)

[49] Shay, H.; Sun, D.C.H.: Possible effect of hydrocortisone on bilirubin excretion by the liver. New Engl. J. Med. 257: 62-65 (1957)

[50] Shulman, N.R.: Hepatitis-Associated Antigen. Amer. J. Med. 49: 669-692 (1970)

[51] Siede, W.; Klamp, A.: Die Therapie der akuten Virushepatitis mit Corticoidderivaten. Dtsch. med. Wschr. 85: 333-341 (1960)

[52] Siegenthaler, W.; Suter, L.: Zur Behandlung der Hepatitis epidemica mit Cortison. Schweiz. med. Wschr. 85: 1051-1053 (1955)

[53] Siegenthaler, W.; Zuber, G.: Zur Behandlung der Hepatitis epidemica mit Prednisolon. Schweiz. med. Wschr. 87: 315-317 (1957)

[54] Soloway, R.D.; Baggenstoss, A.H.; Elveback, L.R.; Schoenfield, L.J.; Stubbs, B.L.; Sommerskill, W.H.J.: The treatment of chronic active liver disease. Gastroenterology 60: 167 (1971)

[55] Tygstrup, N.: Antiinflammatory treatment of chronic activ liver disease. In: Progress in liver diseases, hrs. v. Popper, H. u. Schaffner, F. New York-London (1970), 319-335, Vol. 3

[56] Wildhirt, E.: Cortisontherapie der Leberkrankheiten. Ärztl. Mitt. 314-320 (1962)

[57] Wildhirt, E.: Die Behandlung der Lebercirrhose mit Prednison und Prednisolon. Med. Klin. 52: 735-738 (1957)

[58] Zollikofer, H.: Die Corticosteroid-Therapie der akuten Virushepatitis und der posthepatitischen Erkrankungen. Antibiot. et Chemother., Vol. 7, 241-301, Basel-New York (1960)

Herrn Professor Dr.Dr. K.-H. Meyer zum Büschenfeldé möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung danken. Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Dr. J. Michaelis für die Anleitung und Beratung bei statistischen Problemen.

Lebenslauf

Am 28.12.1944 wurde ich, Siegmund Schielke, als Sohn des Landwirts Albert Schielke und dessen Ehefrau Martha geb. Petke, beide evangelisch-lutherisch, in Schönwald/ Westpreußen als letztes von sechs Kindern geboren.

Wegen unmittelbarer Frontnähe wurde am 18.1.1945 meine Mutter mit fünf Kindern evakuiert, während mein Vater und mein ältester Bruder Kriegsdienst leisteten. Nach mehreren Einquartierungen in Pommern gelangten wir am 7.3.1945 nach Schleswig-Holstein, wo wir in Gasthafen bei Niebüll Aufnahme fanden. Mein Vater fiel am 8.5.1945 bei Zichenau/Polen.

Im Sommer 1950 wurden wir in die Pfalz nach Rothselberg umgesiedelt. Hier trat ich Ostern 1951 in die Volksschule ein. Von Ostern 1955 bis 1964 besuchte ich das Gymnasium Kusel, wo ich am 13.2.1964 das Zeugnis der Reife erlangte. Danach leistete ich einen zwölfmonatigen Wehrdienst ab. Nach dem Tod meiner Mutter am 27.6.1970 in Miesau, Kreis Kusel, heiratete ich am 27.12.1971 die medizinisch-technische Assistentin Ulrike Frick.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1965 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, wo ich am 29.3.1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 19.3.1968 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ablegte. Die ärztliche Prüfung beendete ich am 7.7.1971. Seit 1.8.1971 bin ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Groß-Gerau.